

Válasz Dr. Huszthy Péter, akadémikus bírálatára

Nagyon köszönöm Huszthy Péter professzor úr alapos bírálatát, és pozitív véleményét.

Számos ponton világít rá bírálóm a gépelési és formai hibákra a szövegben, amiket korrigálva valóban jelentősen lehetett volna javítani a magyar szöveg minőségén. Ezen sajnos túlmutat az irodalomjegyzékek néhány helyen való átfedése. Ellenőrizve az irodalomjegyzék nyilvántartására használt szoftver adatbázisát, ez a hiba végső formázáskor kerülhetett bele. Mindezek kijavítására mindent el fogok követni.

1. Új vegyületek száma és biológiai vizsgálatok.

A doktori munkában 46 új vegyület szerepel. Ezekkel a szekvenciákkal a doktori mű összeállításakor ismert 24 foldamer másodlagos szerkezetből hetet mi írtunk le először. A vegyületeket nem vizsgálták biológiai hatás szempontjából. Az így összegyűjtött ismeretekre alapozva azonban a közelmúltban racionális megközelítéssel terveztünk és szintetizáltunk olyan foldamereket, melyek kivédik a β -amiloid oligomerek sinaptotoxikus hatását. Továbbá, az antiangiogenikus hatású anginex peptid bioaktív foldamer analagonjait állítottuk elő.

2. Foldamer aggregátumok kinetikai és termodinamikai vizsgálata.

Két típusra lehet bontani az általunk megfigyelt foldamer aggregátumokat. A fibrillumok képződése relatíve lassú folyamat, néhány napos időskálán vizsgálható. A méretnövekedés jól követhető dinamikus fényszórási mérésekkel. Az aggregáció különböző fázisait elektronmikroszkópiás mérésekkel lehet információt nyerni. Fontos megjegyezni azonban, hogy oldatfázisban kisméretű oligomerek is megfigyelhetők. Diffúziós NMR kísérletekkel a látszólagos hidrodinamikai sugár nagyságából következtethetünk ezek jelenlétére. A vezikulák képződése a vertikálisan amfipatikus hélixekből egy gyors folyamat, feltehetően a vizsgálatok előtt elvégzett szűrési folyamat közben azonnal képződnek. A méreteloszlás itt is jól megállapítható fényszórási kísérletekkel és transzmissziós elektronmikroszkópiával. Mindkét esetben vizsgálhatók a rendszerek kalorimetrián. Izotermális titrálási kaloriméterrel a képződés bizonyos termodinamikai paraméterei megállapíthatók, de ilyen méréseket mi nem végeztünk.

3. A kapcsolódó témában a benyújtás óta három közlemény jelent meg.

4. Nanoparticle Tracking Analysis (NTA) módszer alkalmazhatósága.

Köszönöm, hogy felhívta a figyelmem az NTA módszerre. Számos előnye van a dinamikus fényszórás módszeréhez képest, pl. a 100 nm-es nagyságrendben képződő vezikulákat jól lehetne vele vizsgálni. Hátránya azonban, hogy a 10 nm körüli tartományban csak nagy törésmutatójú anyagokat lehet vele mérni, mint az arany és ezüst nanorészecskék. Így a fibrillumok aggregációjának korai fázisa, az esetleges nukleációs folyamatok kívül esnének a mérési tartományán.

5. Aromás oldalláncokat tartalmazó peptid foldamerek.

Ilyen struktúrák ismertek a szakirodalomból, az aromás α -aminosavak homologizált származékai a β^3 -homohisztidin kivételével kereskedelmi forgalomban is hozzáférhetők. Mi magunk előállítottunk hisztidin tartalmú $\alpha\beta$ -peptidet (**19**). Jelenlegi ismereteim szerint az aromás π - π kölcsönhatást a foldamerek vonatkozásában még nem vizsgálták.

6. Általánosságban elmondható, hogy az egykristályok növesztése rövid foldamerekből akkor valószínűsíthető meg jó eséllyel, ha a stabilis rendeződés és az oldalláncok miatt a külső felszín erősen hidrofób, a C- és N-terminálisok hidrofób csoporttal védve vannak és jellemzően erősen apoláris oldószert(elegyet) használunk. Ilyenkor a molekulák a kristályosítás szempontjából kismolekulás jelleget mutatnak. Vizes közegből a foldamereket hélixköteggként, vagy ismert fehérje célponthoz kötődve tudták kristályosítani néhány esetben. A célkitűzésünk az volt, hogy az általunk vizsgált foldamereket poláris oldószerekben, ha lehet vízben is vizsgáljuk. Emiatt a láncvégeket nem láttuk el hidrofób csoportokkal, és több esetben az oldallánc-kémiát is részlegesen polárisra terveztük. Ezekkel szekvenciákkal nem tudtunk egykristályt növesztetni, így Röntgen kristallográfiai eredményünk nem volt.

7. Az 1000 K-en történő véletlen szerkezet halmaz generálása nem elírás. A szimulált hűtési (SA) protokollban ez biztosítja azt, hogy a molekula alaposan mintavételezze a konformációs teret. Természetesen ez csak azért lehetséges, mert molekuláris mechanikai erőter modellben a vegyértékfeszülési energia tag négyzetes függvénnyel szerepel, ami nem modellezi a kötések magas hőmérsékleten bekövetkező szakadását. A Morse-potenciál ezt a viselkedést leírja, de cserébe nagyobb számítási teljesítményt is igényel. Az egyensúlyi kötéstávolság közelében, a négyzetes függvény elegendően pontos modellt ad.

Végezetül még egyszer köszönöm a nagyon alapos bírálatot, a kérdéseket és az ötletadó megjegyzéseket.

Szeged, 2013.06.12.

Martinek Tamás